

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/013082 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 213/02, 253/30, 217/58

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESSELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007871

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2003 (18.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 35 312.3 1. August 2002 (01.08.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];  
., 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LÖBER, Oliver [DE/DE]; Obermühlstr. 13, 55234 Freimersheim (DE). BENISCH, Christoph [DE/DE]; Windmühlstr. 21, 68165 Mannheim (DE). EBEL, Klaus [DE/DE]; Kranichweg 23, 68623 Lampertheim (DE). MELDER, Johann-Peter [DE/DE]; Fichtenstrasse 2, 67459 Böhl-Iggelheim (DE).

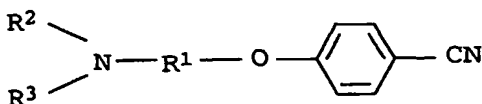
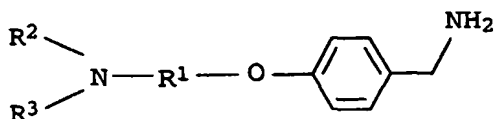
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AMINOALKOXY BENZYLAMINES AND AMINOALKOXY BENZONITRILES AS INTERMEDIATES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMINOALKOXYBENZYLAMINEN UND AMINOALKOXY-BENZONITRILEN ALS ZWISCHENPRODUKTE



intermediate (II).

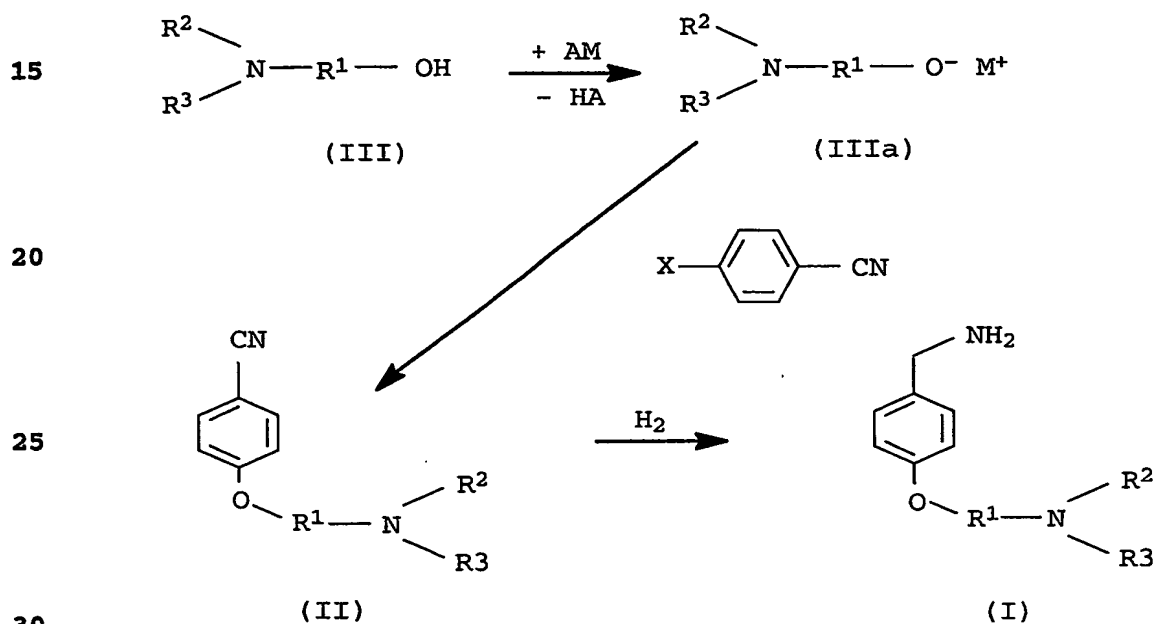
(57) Abstract: The invention relates to methods for producing 4-[aminoalkoxy]benzylamines of general formula (I) by means of catalytic hydrogenation of 4-[aminoalkoxy]benzonitriles of general formula (II). In the compounds of general formulae (I) and (II), R<sup>1</sup> represents C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylene, and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently represent C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl or are linked to form a ring which can also contain a heteroatom. The hydrogenation is carried out at increased pressure and increased temperatures. The invention also relates to a method for producing the

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen der allgemeinen Formel (I) durch katalytische Hydrierung von 4-[Aminoalkoxy]-benzonitrilen der allgemeinen Formel (II), wobei in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl bedeuten oder zu einem Ring verbunden sind, der zusätzlich ein Heteroatom enthalten kann, wobei man die Hydrierung bei erhöhtem Druck und erhöhten Temperaturen durchführt. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Zwischenprodukts (II).

# Verfahren zur Herstellung von Aminoalkoxybenzylaminen und Aminoalkoxybenzonitrilen als Zwischenprodukte

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Aminoalkoxybenzylaminen I durch katalytische Hydrierung von Aminoalkoxybenzonitrilen II. Weiterhin betrifft  
 10 die Erfindung ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxybenzonitrile II aus den Aminoalkoholen III und 4-Halogenbenzonitril.



In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II und III steht R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bedeuten unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder sind zu einem Ring verbunden, der zusätzlich  
 35 ein Heteroatom enthalten kann; M steht für ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und A für Hydrid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy; X steht für Chlor oder Brom. Im Falle der Erdalkalide steht A für -H<sub>2</sub>.

40 Aminoalkoxybenzylamine der Formel I sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese von biologisch aktiven Substanzen wie beispielsweise pharmazeutischen Wirkstoffen.

O.M. Lerner und F.Yu. Rachinskii beschreiben im Author's Certificate No. 218194; Byull. Izobretenii, No. 17 (1968) die katalytische Hydrierung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril  
 45 mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel bei 16 bis 20°C

unter Normaldruck. Die erzielten Ausbeuten an (III) von 70 bis 73 % bezogen auf (II) sind jedoch unbefriedigend.

O.M. Lerner et al. beschreiben in Pharm. Chem. J. 1969, 7, 382-383 die heterogen-katalysierte Hydrierung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel in wasserfreiem Ethanol bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach 10 bis 20 Stunden Hydrierdauer werden 84 % des gewünschten Produkts, bezogen auf (II), erhalten. Für eine industrielle Anwendung ist jedoch eine deutliche Verkürzung der Hydrierdauer und eine höhere Ausbeute erforderlich.

US 2879293 offenbart die Herstellung von (I) durch reduktive Aminierung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd in Gegenwart von Ammoniak in Ethanol bei 80°C und 69 bar an Raney-Nickel. Die erzielten Ausbeuten werden jedoch nicht offenbart. Nachteilig ist die Verwendung des Einsatzmaterials 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd, welches nach dem offenbarten Verfahren aus p-Hydroxybenzaldehyd und dem stark toxischen 2-Chlorethyl-dimethylamin hergestellt wird.

US 3193579 offenbart ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin ausgehend von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd in Gegenwart von Ammoniak in Ethanol bei 160°C und 21 bar an einem geträgerten Palladium-Katalysator (10 % Pd auf Calciumcarbonat). Nachteilig ist wie in US 2879293 die Verwendung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd sowie der Einsatz eines teuren Edelmetallkatalysators mit hohem Edelmetallgehalt.

EP 0306827 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin aus 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd durch Oximierung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol. Dabei wird zunächst das Benzaldoxim-Hydrochlorid erhalten, aus welchem durch Behandlung mit Kaliumcarbonat/Wasser das Benzaldoxim freigesetzt und durch Kristallisation erhalten wird (Ausbeute 95 %). Anschließend erfolgt die heterogenkatalysierte Hydrierung mit Wasserstoff an Raney-Nickel in Methanol in Gegenwart von Ammoniak bei 30°C und 49 bar. Die in der Hydrierung erzielte Ausbeute an gewünschtem Produkt wird nicht offenbart. In der zur Patentfamilie gehörenden JP 01100159 wird eine Hydrierausbeute von 93 % bezogen auf das eingesetzte Benzaldoxim erreicht. Über die bereits bei US 2879293 beschriebenen Nachteile hinaus wird das Verfahren durch die zweistufige Herstellung und die notwendige Kristallisation des Benzaldoxims aufwendig und damit unwirtschaftlich.

FR 2549828 offenbart ein mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin ausgehend von Phenol. Umsetzung von Phenol mit Ethylenchlorhydrin liefert zunächst 2-Phenoxyethanol, welches mit Thionylchlorid zu 2-Phenoxyethylchlorid umgesetzt wird. Nach Destillation dieses Zwischenprodukts erfolgt die Umsetzung mit Acetamid und Paraformaldehyd und anschließender Behandlung mit Mineralsäure zu N-(2-Chlorethoxybenzyl)acetamid. Umsetzung mit Dimethylamin führt dann zu N-[2-(Dimethylamino)ethoxy]acetamid aus dem durch saure Hydrolyse das gewünschte Produkt freigesetzt wird. Das offenbarte Verfahren ist mit 6 separaten Verfahrensschritten und einer Gesamtausbeute von 50 % bezogen auf das eingesetzte Phenol nicht wirtschaftlich.

Verfahren zur Herstellung von 4-Aminoalkoxy-benznitrilen(II) sind ebenfalls bekannt:

BE 853789 offenbart ein Verfahren zur Alkoxylierung von Arylverbindungen der allgemeinen Formel  $X-A-Z_n$ , wobei X = Halogen bedeutet, Z eine elektronenziehende Gruppe, insbesondere  $NO_2$ , darstellt und  $n = 1-2$  ist. Die Umsetzung erfolgt mit einem Alkohol in Gegenwart von Natriumhydroxid und Tetrabutylammoniumbromid, ggf. in Chlorbenzol als Lösungsmittel unter Substitution des Halogenatoms aus  $X-A-Z_n$ . In den angeführten Beispielen werden ausschließlich Nitroaromaten als Substrate eingesetzt.

DE 3233828 offenbart zwei Verfahren zur Herstellung von Aryloxyalkylaminen, entweder (a) durch Umsetzung eines Phenoxyalkylhalogenids der Formel  $Y_m-Ar-O-(CH_2)_n-Hal$  (wobei  $Y_m$  unter anderem auch CN bedeuten kann,  $m = 1-3$ ,  $n = 5-12$ ) mit einem sekundären Amin  $R^1R^2NH$  oder (b) durch Umsetzung von Aminoalkylhalogeniden der Formel  $Hal-(CH_2)_n-NR^1R^2$  mit dem Alkalisalz eines Phenols der Formel  $Y_m-Ar-OH$ .

GB 924961 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von (II) durch Umsetzung von p-Cyanophenol mit 2-Chlorethyldimethylamin in Toluol in Gegenwart von Natriumhydroxid. Die erzielte Ausbeute wird nicht offenbart. Nachteilig an diesem Verfahren ist die Verwendung des toxischen 2-Chlorethyldimethylamins.

Yurugi et al. beschreiben in Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 1641-1659 die Umsetzung von p-Cyanophenol mit 2-Chlorethyldiethylamin. Wie in GB 924961 ist die Verwendung des toxischen 2-Chlorethyldialkylamins als Nachteil zu werten.

Kmoníček et al. beschreiben in Collect. Czech. Chem. Commun. 1989, 54, 1721-1733 eine Methode zur Herstellung von (II) durch Umsetzung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd mit Nitroethan durch Erhitzen mit Ammoniumacetat in Essigsäure. Nachteilig für ein industrielles Verfahren ist die Handhabung des explosionsgefährlichen Nitroethans und die niedrige Ausbeute an (II) von nur 40 % bezogen auf 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzaldehyd.

- 10 Weiterhin beschreiben G. Uray und I. Kriessmann in Synthesis, 679-681 (1984) die Herstellung von Alkylarylethern durch Umsetzung von Alkoholen mit 4-Chlorbenzonitril in Gegenwart von Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid, wobei allerdings eine Verseifung der Nitrilgruppe erfolgt.

15

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, unter Überwindung der Nachteile des Standes der Technik ein einfaches, wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen (I) bereitzustellen, welches auf die Verwendung toxischer Reagenzien verzichtet und das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute liefert.

20

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen (I) durch katalytische Hydrierung von 4-[Aminoalkoxy]benzonitrilen (II) gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck und erhöhten Temperaturen durchführt.

25

- Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzonitrilen (II) gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man zunächst einen Aminoalkohol (III) in ein Alkalisalz überführt und dieses dann mit 4-Halogenbenzonitril umsetzt.

30

- In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II und III steht  $R^1$  für  $C_1$ - $C_8$ -Alkylen, bevorzugt Ethylen;  $R^2$  und  $R^3$  bedeuten unabhängig voneinander  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, oder sind zu einem gesättigten 5- oder 6-gliedrigem Ring verbunden, der zusätzlich ein Heteroatom enthalten kann, so dass  $NR^2R^3$  für Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin oder Morpholin stehen kann.

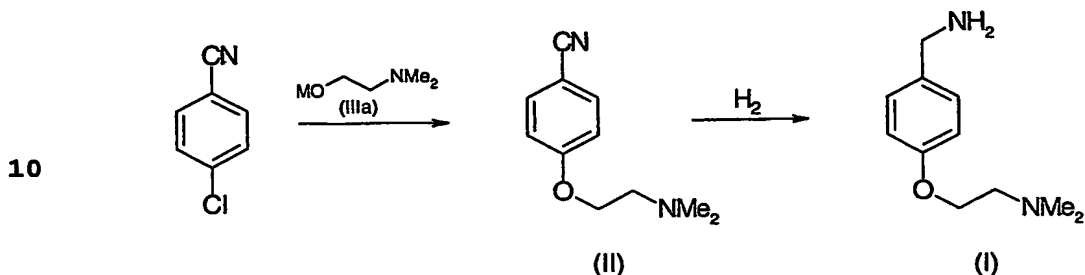
35

40

45

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin (I) aus 4-Chlorbenzonitril über das Zwischenprodukt 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril (II).

5



15 Zunächst erfolgt die Kupplung von 4-Chlorbenzonitril mit einem Alkalimetallsalz des Aminoalkohols (III) unter Erhalt von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril (II).

In einem ersten Schritt wird dabei mit Hilfe einer Base AM ein  
20 Salz des Aminoalkohols hergestellt. Als Basen werden vorteilhaft Alkalialkylverbindungen, Alkalihydride oder Alkalialkoholate wie z.B. BuLi, NaH, LiH, NaOMe oder NaOEt verwendet. Weiterhin eignen sich Erdalkalihydride wie z.B. Calciumhydrid oder Erdalkali-  
hydroxide. Es ist auch möglich Natriumhydroxid oder Kaliumhydro-  
25 xid zu verwenden, sofern Wasser aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert wird.

Besonders bevorzugte Basen sind NaOMe und NaOEt. Auch dabei wird Methanol oder Ethanol abdestilliert. Bei Verwendung dieser Basen  
30 empfiehlt es sich, die Reaktion unter Schutzgas wie Stickstoff oder Argon durchzuführen.

Im zweiten Schritt wird das isolierte Alkalisalzes des Amino-  
alkohols oder vorteilhaft eine *in situ* gebildete Lösung des  
35 Alkalisalzes in einem geeigneten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 100 und 140°C, bevorzugt bei Temperaturen zwischen 125 und 135°C, mit p-Chlorbenzonitril umgesetzt, wobei die Mengen an eingesetztem Alkalisalz so bemessen werden, dass ein geringer Überschuss, 1.00 bis 1.5 Äquivalente pro Äquivalent 4-Chlorbenzo-  
40 nitril, vorliegt. Bevorzugt wird ein geringer Überschuss eingesetzt, d.h. mindestens 1.05 Äquivalente, oder mehr.

Als Lösungsmittel für die Kupplungsreaktion werden vorteilhaft stark polare, hochsiedende, aprotische Lösungsmittel wie z.B.  
45 NMP, DMF oder DMSO benutzt. Weiterhin eignen sich Ether oder offenkettige Polyether wie beispielsweise Diphenylether, Diethylglykol, Dibutylglykol oder Dimethyldiglykol. Ebenso kann das

als Reaktionspartner verwendete N,N-Dimethylaminoethanol im Überschuss eingesetzt werden und die Lösungsmittelfunktion übernehmen.

5 Um das Gleichgewicht möglichst vollständig auf die Seite des Salzes zu verschieben, ist darauf zu achten, den Alkohol bzw. das Wasser möglichst vollständig abzudestillieren, um die Bildung von Nebenprodukten, wie beispielsweise Methoxyderivaten, zu verhindern.

10

Das Wertprodukt wird aus dem Reaktionsansatz nach wässriger Aufarbeitung extraktiv gewonnen. Als Extraktionsmittel werden bevorzugt Lösungsmittel wie Ether, Ester, aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe benutzt. Bevorzugt ist die Verwendung von

15 Essigester, tert-Butylacetat, Xylol und Toluol, insbesondere Essigester und Toluol. Weiterhin eignen sich auch Mesitylen oder Decalin. Auf eine Abtrennung des bei der Reaktion ausfallenden Alkalichlorids vor der Zugabe von Wasser kann bei Verwendung von Toluol oder Xylol als Extraktionsmittel verzichtet werden.

20 Anschließend kann die Aufarbeitung durch Destillation des Reaktionsprodukts im Vakuum bei 1 bis 20 mbar erfolgen. So liefert z.B. eine Reindestillation im Vakuum bei 5 bis 10 mbar 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril (II) in Ausbeuten von bis zu 85 %. Bei Verwendung von Toluol oder Xylol kann die organische Phase

25 auch direkt ohne Destillation der Hydrierung zugeführt werden.

In der zweiten Verfahrensstufe erfolgt die Umsetzung des 4-[Aminoalkoxy]benzonitrils (II) mit Wasserstoff an einem Katalysator unter Erhalt von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen (I) bei

30 erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur.

Die Katalysatoren, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, enthalten in der aktiven Katalysatormasse 2 bis 100 Gew.-% mindestens eines Elements oder mindestens eine Ver-

35 bindung eines Elements aus der Gruppe VIII des Periodensystems, also aus der Gruppe bestehend aus Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt. Besonders bevorzugt sind Cobalt und Nickel, insbesondere Raney-Cobalt und Raney-Nickel.

40 Die Katalysatoren können als Vollkontakt oder in geträgerter Form eingesetzt werden. Bei Einsatz von geträgerten Katalysatoren beträgt der Anteil des Trägers an der Gesamtmasse des Katalysators (Aktivmasse+Träger) im allgemeinen 10 bis 98 Gew.-%.

45 Als Träger können alle bekannten geeigneten Träger verwendet werden, beispielsweise Aktivkohle, Siliciumcarbid oder Metalloxide. Von den Metalloxiden werden vorzugsweise Aluminiumoxid,

Siliciumdioxid, Titandioxid, Zirkoniumdioxid, Zinkoxid, Magnesiumoxid oder deren Gemische verwendet, die gegebenenfalls mit Alkali- und/oder Erdalkalioxiden dotiert sein können. Die Träger können in beliebiger Form eingesetzt werden, beispielsweise als Extrudate (in Form von Strängen), Pellets, Tabletten, Monolithe, Gewebe, Gestricke oder pulverförmig. Die geträgerten Katalysatoren können nach den allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Temperaturen von 50 bis 250°C, vorzugsweise 60 bis 110°C und Drücken von 5 bis 350 bar, vorzugsweise 5 bis 200 bar, besonders bevorzugt 10 bis 80 bar, kontinuierlich oder bevorzugt diskontinuierlich in Druckapparaturen wie Rohrreaktoren oder bevorzugt in einem Autoklaven durchgeführt. Der Druck ist dabei vorzugsweise der Wasserstoffdruck im Autoklaven.

Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich lösungsmittelfrei oder bevorzugt in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Ethern, cyclischen Ethern, aliphatischen Kohlenwasserstoffen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen durchführen. Bevorzugt ist die Verwendung von Methanol, Tetrahydrofuran oder Toluol, insbesondere Methanol oder Toluol. Im Lösungsmittel kann dabei das eingesetzte Nitril (II) gelöst sein. Das Lösungsmittel kann auch getrennt dem Reaktor an beliebiger Stelle zugeführt werden. Bei Verwendung eines Lösungsmittels beträgt die Konzentration an Nitril (II) im Lösungsmittel 5 bis 80 Gew.-% (bezogen auf die Summe von Nitril und Lösungsmittel), bevorzugt 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%.

- 30 Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Hydrierung in Gegenwart von Ammoniak. Der Ammoniakgehalt beträgt im allgemeinen von 1 bis 50, bevorzugt 2 bis 20 Mol Ammoniak pro Mol des zu hydrierenden Nitrils.

35 Die Reaktionsdauer kann über den Wasserstofffluss bemessen werden, wobei die Reaktion als abgeschlossen gilt, wenn kein Wasserstofffluss mehr stattfindet, d.h. dass man keinen Wasserstoff mehr nachpressen muss, um den Druck konstant zu halten. Weiterhin kann der Reaktionsverlauf durch gaschromatographische Analyse von Proben des Reaktionsgemischs überprüft werden. Eine weitere Möglichkeit bieten Infrarotmessungen, wobei der Reaktionsverlauf über das Verschwinden der Nitrilbande verfolgt werden kann.

- 45 Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht auf einfache und kostengünstige Weise die Herstellung von Aminoalkoxybenzylaminen sowie des Zwischenproduktes II in guten Ausbeuten.



Überraschenderweise tritt keine nennenswerte Kernhydrierung des Aromaten auf. Überraschend war auch, dass der Katalysator mehrmals in die Reaktion zurückgeführt werden kann, obwohl dies bei Nitrilhydrierungen normalerweise wegen einer Des-  
5 aktivierung des Katalysators problematisch sein kann.

Vorteilhaft ist auch, dass bei der Herstellung des Zwischenprodukts II eine Verseifung der Nitrilgruppe vermieden wird.

10 Die Erfindung wird nun in den nachstehenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

15 Unter Rühren bei RT wurden 660 ml N,N-Dimethylaminoethanol in einem Glas-Vierhalskolben unter Argonatmosphäre vorgelegt. In 45 min wurden 144,4 g 30%ige NaOMe-Lösung (in MeOH) zugetropft. Der Kolbeninhalt wurde für 3 h auf 130°C erwärmt und dabei MeOH abdestilliert. Danach wurde bei RT eine Lösung von 91,8 g  
20 p-Chlorbenzonitril in 460 ml Dimethylaminoethanol innerhalb von 45 min zugetropft. Anschließend wurde der Kolbeninhalt 4 h bei 130°C gerührt. Dann wurde der angefallene Feststoff (überwiegend NaCl) bei RT abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei 70°C und 15 mbar eingeengt. Daraufhin wurde der Rückstand mit  
25 200 ml Wasser und 400 ml Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 200 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand über eine Kolonne destilliert. Bei etwa 160°C und 5 mbar  
30 erhielt man 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril in einer Ausbeute von 69,2 % (89,2 g) mit einer GC-Reinheit von > 97 % (Flächenprozent).

#### Beispiel 2

35 Unter Rühren wurden bei RT in einem 1000 ml-Glas-Vierhalskolben unter Argonatmosphäre 600 g Dimethylaminoethanol vorgelegt. In 15 min wurden 144,4 g 30%ige Natrium-Methylat-Lösung zugetropft. Der Kolbeninhalt wurde langsam erwärmt. Bei 100°C Sumpftemperatur  
40 begann die Lösung zu sieden (70°C Kopftemperatur). In 2 h wurde nun auf 135°C erwärmt, dabei stieg die Kopftemperatur auf 125°C an. Dann wurde 1 h bei 135°C gerührt. Danach wurden 91,8 g p-Chlorbenzonitril als Feststoff bei 120°C zugegeben. Anschließend wurde der Kolbeninhalt 4 h bei 125°C gerührt. Das Filtrat wurde am  
45 Rotationsverdampfer bei 70°C und 20 mbar eingeengt. Dann wurde der Rückstand bei RT mit 300 ml Wasser versetzt und mit 300 ml Toluol

extrahiert. Die so erhaltene toluolische Lösung des Benzonitrils wurde direkt zum Benzylamin weiterhydriert (vgl. Beispiel 6).

Bei der destillativen Aufarbeitung eines analogen Ansatzes erhielt man 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril in einer Ausbeute von 80,3 % (102,9 g) mit einer GC-Reinheit von mehr als 98 % (Flächenprozent).

#### Beispiel 3

10

In einen 270-ml-Druckautoklaven mit Begasungsrührer wurden 15 g 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril (II), 85 g Methanol und 3 g Raney-Nickel eingebaut, der Autoklav verschlossen und mit Stickstoff inertisiert. Anschließend wurden 3 g Ammoniak auf-  
15 gepresst und auf 80°C Innentemperatur erhitzt. Bei dieser Innentemperatur wurde Wasserstoff auf 65 bar aufgepresst. Nach 34 min war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurde noch eine Stunde nachgerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und der ammoniakfreie Reaktorausstrag mittels Gaschromatographie  
20 untersucht. Der Umsatz an (II) betrug 99,5 %, die Selektivität zu 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin betrug 95,8 %.

#### Beispiel 4

25 Der ausgebaute Katalysator aus Beispiel 3 wurde mit 100 ml Methanol gewaschen und erneut in die Reaktion eingesetzt. Die Durchführung erfolgte wie in Beispiel 3 beschrieben. Nach der Reaktion wurde der Reaktorausstrag wie in Beispiel 3 gaschromatographisch analysiert und der Katalysator mit 100 ml Methanol  
30 gewaschen und erneut in die Reaktion eingesetzt. Die Katalysatorrückführung wurde fünfmal wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

35

Rückführung	Wasserstoffaufnahmezeit	Umsatz	Selektivität
Nr.	[min]	[%]	[%]
1	34	99,4	95,8
2	34	99,3	96,8
3	38	99,1	97,3
4	48	99,2	97,0
5	58	99,1	97,7

45

## Beispiel 5

In einen 270-ml-Druckautoklaven mit Begasungsrührer wurden 15 g 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzonitril (II), 85 g Methanol und 3 g Raney-Nickel eingebaut, der Autoklav verschlossen und mit Stickstoff inertisiert. Anschließend wurde eine bestimmte Menge Ammoniak (vgl. Tabelle 2) aufgepresst und auf 80°C Innentemperatur erhitzt. Bei dieser Innentemperatur wurde Wasserstoff auf 65 bar aufgepresst. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde noch eine Stunde nachgerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und der ammoniakfreie Reaktorausstrag mittels Gaschromatographie untersucht. Die Wasserstoffaufnahmezeiten, Umsätze und Selektivitäten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

15 Tabelle 2

Beispiel Nr.	Ammoniakmenge	Wasserstoff- aufnahmezeit	Umsatz	Selektivität
	[g]	[min]	[%]	[%]
5a	0	70	99,5	81,7
5b	3	34	99,5	95,8
5c	10	13	99,9	97,6

25

## Beispiel 6

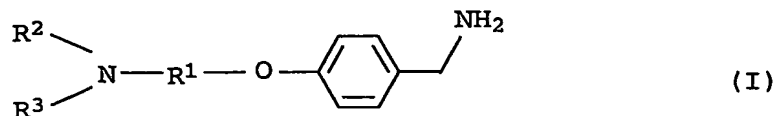
In einen 270-ml-Druckautoklaven mit Begasungsrührer wurden 150 g des toluolhaltigen Reaktionsaustrags aus Beispiel 2 und 4 g Raney-Nickel eingebaut, der Autoklav verschlossen und mit Stickstoff inertisiert. Anschließend wurden 15 g Ammoniak aufgepresst und auf 80°C Innentemperatur erhitzt. Bei dieser Innentemperatur wurde Wasserstoff auf 65 bar aufgepresst. Nach 20 min war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurde noch eine Stunde nachgerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt und der ammoniakfreie Reaktorausstrag mittels Gaschromatographie untersucht. Der Umsatz an (II) betrug 99,8 %, die Selektivität zu 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin betrug 96,0 %.

Zur Isolierung des Wertprodukts wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über eine 20 cm-Vigreuxkolonne bei 10 mbar fraktioniert destilliert. Die isolierte Ausbeute an 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzylamin bezogen auf das eingesetzte 4-Chlorbenzonitril betrug 82 %.

45

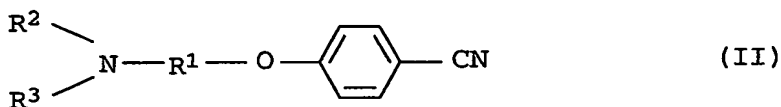
## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen  
5 der allgemeinen Formel (I)



10

durch katalytische Hydrierung von 4-[Aminoalkoxy]-benzo-  
nitrilen der allgemeinen Formel (II),



15

wobei in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II  
R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl bedeuten oder zu einem Ring verbunden sind, der  
zusätzlich ein Heteroatom enthalten kann, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck und  
erhöhten Temperaturen durchführt.

- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
die Hydrierung bei Drücken von 5 bis 350 bar und Temperaturen  
von 50 bis 250°C durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
30 dass man die Hydrierung bei Drücken von 5 bis 200 bar durch-  
führt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man die Hydrierung bei Temperaturen von 60 bis  
35 110°C durchführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart eines organi-  
schen Lösungsmittels durchführt.

40

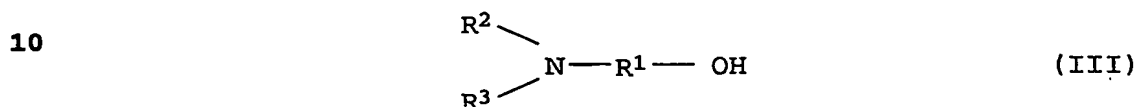
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nik-  
kel oder Raney-Cobalt durchführt.

45

## 12

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart von Ammoniak durchführt.

5 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt (II) durch Umsetzung eines 4-Halogenbenzonitrils mit einem Alkalisalz eines Aminoalkohols der allgemeinen Formel (III)

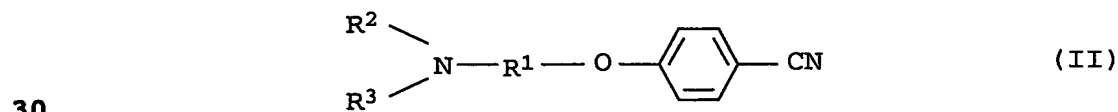


worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben stehende Bedeutung haben, erhält.

15 9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Alkalisalz des Aminoalkohols (III) durch Umsetzung mit einer Base AM, wobei M für ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall steht und A für Hydrid,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Hydroxy oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy, erhält.

20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^1$  für Ethylen und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  für Methyl stehen

25 11. Verfahren zu Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]-benzonitrilen der allgemeinen Formel (II)



worin  $\text{R}^1$  für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkylen steht,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl bedeuten oder zu einem Ring verbunden sind, der zusätzlich ein Heteroatom enthalten kann,

35 dadurch gekennzeichnet, dass man zunächst einen Aminoalkohol der allgemeinen Formel (III) mit einer Base AM, wobei M für ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall steht und A für Hydrid,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Hydroxy oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy, in das Alkalisalz überführt und dieses mit 4-Halogenbenzonitril umsetzt.

40 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base AM Natriummethanolat oder Natriumethanolat einsetzt.

## 13

13. Verfahren nach Anspruch II oder IZ, dadurch gekennzeichnet, dass man Methanol oder Ethanol aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert.
- 5 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Alkalisalzes in Gegenwart eines Lösungsmittels durchführt.
- 10 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Alkalisalzes bei Temperaturen von 100 bis 140°C durchführt.
- 15 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des Alkalisalzes 1.00 bis 1.5. Äquivalenten, bezogen auf 4-Halogenbenzonitril, beträgt.

20

25

30

35

40

45

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/013082 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 213/02,  
253/30, 217/58

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007871

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2003 (18.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 35 312.3 1. August 2002 (01.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
., 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LÖBER, Oliver  
[DE/DE]; Obermühlstr. 13, 55234 Freimersheim (DE).  
BENISCH, Christoph [DE/DE]; Windmühlstr. 21, 68165  
Mannheim (DE). EBEL, Klaus [DE/DE]; Kranichweg  
23, 68623 Lampertheim (DE). MELDER, Johann-Peter  
[DE/DE]; Fichtenstrasse 2, 67459 Böhl-Iggelheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

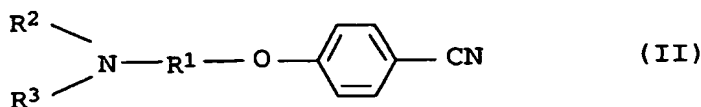
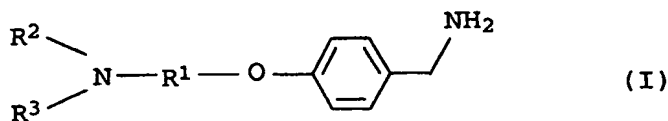
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 15. Juli 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AMINOALKOXY BENZYLAMINES AND AMINOALKOXY BENZONITRILES AS  
INTERMEDIATES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMINOALKOXYBENZYLAMINEN UND AMINOALKOXY-  
BENZONITRILEN ALS ZWISCHENPRODUKTE



(57) Abstract: The invention relates to methods  
for producing 4-[aminoalkoxy]benzylamines  
of general formula (I) by means of catalytic  
hydrogenation of 4-[aminoalkoxy]benzonitriles  
of general formula (II). In the compounds of  
general formulae (I) and (II), R<sup>1</sup> represents  
C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylene, and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently  
represent C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl or are linked to form  
a ring which can also contain a heteroatom.  
The hydrogenation is carried out at increased  
pressure and increased temperatures. The  
invention also relates to a method for producing  
the intermediate (II).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von 4-[Aminoalkoxy]benzylaminen der allgemeinen  
Formel (I) durch katalytische Hydrierung von 4-[Aminoalkoxy]-benzonitrilen der allgemeinen Formel (II), wobei in den Verbindun-  
gen der allgemeinen Formeln I und II R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl bedeuten oder  
zu einem Ring verbunden sind, der zusätzlich ein Heteroatom enthalten kann, wobei man die Hydrierung bei erhöhtem Druck und  
erhöhten Temperaturen durchführt. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Zwischenprodukts (II).

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter Application No  
 PCT/EP 03/07871

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C213/02 C07C253/30 C07C217/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/076925 A (ELI LILLY AND CO.) 3 October 2002 (2002-10-03)	11, 14
P, Y	page 58, line 11 - page 59, line 4; example 246	1-6, 8, 9
Y	----- US 5 852 035 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) example 15	1-6
Y	----- LERNER, O.M. ET AL.: PHARM. CHEM. J., vol. 7, 1969, pages 382-383, XP000109133 cited in the application the whole document ----- -/--	1-7, 10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2004

Date of mailing of the international search report

13. 05. 2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krische, D



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Interr Application No  
 PCT/EP 03/07871

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FUNKE, M.A. ET AL.: BULL. SOC. CHIM. FR., vol. 5, no. 12, 1945, pages 1050-1055, XP000116094 page 1052	1-10
A	EP 0 758 653 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 19 February 1997 (1997-02-19) "Reference"-Beispiele 32,69,71,82,84,86	1,11
A	DATABASE HCAPLUS ACS; 1998, XP002264256 retrieved from STN Database accession no. 129:144858 RN145259-53-6, 146440-24-6, 210918-23-3, 210918-29-9, 210918-30-2, 210918-43-7 abstract & JP 10 182459 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) 7 July 1998 (1998-07-07)	1
A	DATABASE HCAPLUS ACS; 1997, XP002264257 retrieved from STN Database accession no. 128:48243 RN 199853-31-1, 199853-36-6. abstract & JP 09 291078 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.) 11 November 1997 (1997-11-11)	1
X	SHADBOLT R S ET AL: "Some Aryloxyalkylamines, N-Arylethylenediamines and Related Compounds as Anorectic Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 14, no. 9, 1971, pages 836-842, XP002084867 ISSN: 0022-2623 page 840; example 62; table 1	11,15
X	US 5 990 139 A (OGAWA KAZUO ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) column 10, line 28 - line 32 "Reference"-Beispiele 11,12	11,14
X	GB 2 060 622 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 7 May 1981 (1981-05-07) claim 9; examples 1,2	11,14,16
X	BE 853 789 A (CIBA GEIGY) 21 October 1977 (1977-10-21) cited in the application claims 1-9; examples 35,38-49 page 3, line 11 - line 13 page 5, line 6 - line 38	11,14-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/EP03/07871**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**SEE SUPPLEMENTAL BOX**

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims: 1-10

Method for producing 4-(aminoalkoxy)benzylamines of the formula (I).

2. Claims: 11-16

Method for producing 4-(aminoalkoxy)-benzonitriles of the formula (II).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No  
PCT/EP 03/07871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02076925	A	03-10-2002	CA 2441080 A1 EP 1379493 A2 WO 02076925 A2	03-10-2002 14-01-2004 03-10-2002
US 5852035	A	22-12-1998	NONE	
EP 0758653	A	19-02-1997	AU 4844396 A EP 0758653 A1 US 5698560 A CA 2189355 A1 WO 9626940 A1	18-09-1996 19-02-1997 16-12-1997 06-09-1996 06-09-1996
JP 10182459	A	07-07-1998	NONE	
JP 9291078	A	11-11-1997	NONE	
US 5990139	A	23-11-1999	CA 2177553 A1 JP 7138258 A	29-11-1997 30-05-1995
GB 2060622	A	07-05-1981	GB 2060618 A GB 2060619 A ,B GB 2059953 A ,B GB 2060620 A ,B GB 2060621 A US 4330546 A US 4325953 A	07-05-1981 07-05-1981 29-04-1981 07-05-1981 07-05-1981 18-05-1982 20-04-1982
BE 853789	A	21-10-1977	GB 1580891 A BE 853789 A1 DE 2717781 A1 FR 2348909 A1	10-12-1980 21-10-1977 03-11-1977 18-11-1977

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C213/02 C07C253/30 C07C217/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02/076925 A (ELI LILLY AND CO.) 3. Oktober 2002 (2002-10-03)	11,14
P,Y	Seite 58, Zeile 11 - Seite 59, Zeile 4; Beispiel 246	1-6,8,9
Y	US 5 852 035 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 22. Dezember 1998 (1998-12-22) Beispiel 15	1-6
Y	LERNER, O.M. ET AL.: PHARM. CHEM. J., Bd. 7, 1969, Seiten 382-383, XP000109133 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-7,10
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13. 05. 2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krische, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FUNKE, M.A. ET AL.: BULL. SOC. CHIM. FR., Bd. 5, Nr. 12, 1945, Seiten 1050-1055, XP000116094 Seite 1052	1-10
A	EP 0 758 653 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 19. Februar 1997 (1997-02-19) "Reference"-Beispiele 32,69,71,82,84,86	1,11
A	DATABASE HCAPLUS ACS; 1998, XP002264256 gefunden im STN Database accession no. 129:144858 RN145259-53-6, 146440-24-6, 210918-23-3, 210918-29-9, 210918-30-2, 210918-43-7 Zusammenfassung & JP 10 182459 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) 7. Juli 1998 (1998-07-07)	1
A	DATABASE HCAPLUS ACS; 1997, XP002264257 gefunden im STN Database accession no. 128:48243 RN 199853-31-1, 199853-36-6. Zusammenfassung & JP 09 291078 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.) 11. November 1997 (1997-11-11)	1
X	SHADBOLT R S ET AL: "Some Aryloxyalkylamines, N-Arylethylenediamines and Related Compounds as Anorectic Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 14, Nr. 9, 1971, Seiten 836-842, XP002084867 ISSN: 0022-2623 Seite 840; Beispiel 62; Tabelle 1	11,15
X	US 5 990 139 A (OGAWA KAZUO ET AL) 23. November 1999 (1999-11-23) Spalte 10, Zeile 28 - Zeile 32 "Reference"-Beispiele 11,12	11,14
X	GB 2 060 622 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 7. Mai 1981 (1981-05-07) Anspruch 9; Beispiele 1,2	11,14,16
X	BE 853 789 A (CIBA GEIGY) 21. Oktober 1977 (1977-10-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9; Beispiele 35,38-49 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 13 Seite 5, Zeile 6 - Zeile 38	11,14-16

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-10

Verfahren zur Herstellung von 4-(Aminoalkoxy)benzylaminen der Formel (I).  
---

## 2. Ansprüche: 11-16

Verfahren zur Herstellung von 4-(Aminoalkoxy)-benzonitrilen der Formel (II).  
---



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter ... Aktenzeichen  
PCT/EP 03/07871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02076925 A	03-10-2002	CA 2441080 A1 EP 1379493 A2 WO 02076925 A2	03-10-2002 14-01-2004 03-10-2002
US 5852035 A	22-12-1998	KEINE	
EP 0758653 A	19-02-1997	AU 4844396 A EP 0758653 A1 US 5698560 A CA 2189355 A1 WO 9626940 A1	18-09-1996 19-02-1997 16-12-1997 06-09-1996 06-09-1996
JP 10182459 A	07-07-1998	KEINE	
JP 9291078 A	11-11-1997	KEINE	
US 5990139 A	23-11-1999	CA 2177553 A1 JP 7138258 A	29-11-1997 30-05-1995
GB 2060622 A	07-05-1981	GB 2060618 A GB 2060619 A ,B GB 2059953 A ,B GB 2060620 A ,B GB 2060621 A US 4330546 A US 4325953 A	07-05-1981 07-05-1981 29-04-1981 07-05-1981 07-05-1981 18-05-1982 20-04-1982
BE 853789 A	21-10-1977	GB 1580891 A BE 853789 A1 DE 2717781 A1 FR 2348909 A1	10-12-1980 21-10-1977 03-11-1977 18-11-1977